

Espacenet

Bibliographic data: DE 19522899 (C1)

Verfahren zum kontinuierlichen Erstarren eines Granulats

Publication date: 1996-12-19

Inventor(s): KNIDLBERGER ASTRID [DE] +

Applicant(s): HEXAL PHARMAFORSCHUNG GMBH [DE] +

Classification:

- **international:** **A61K9/16; A61K9/20; A61K9/24; B01J2/12; B01J2/20;** (IPC1-7): A61J3/02; A61K31/55; A61K9/20; B01J2/12
- **European:** A61K9/16P4; A61K9/20K2; A61K9/20K4B; A61K9/20P; B01J2/12; B01J2/20

Application number: DE19951022899 19950623

Priority number (s): DE19951022899 19950623

Also published as:

- ZA 9605295 (A)
- US 5968925 (A)
- EP 0833616 (A1)
- EP 0833616 (B1)
- WO 9700673 (A1)
- more

Cited documents: WO9509615 (A1) WO9324110 (A1) [View all](#)

Abstract of DE 19522899 (C1)

The invention concerns a process for the continuous agglomeration of granules intended for use in the production of compressed articles such as pharmaceutical preparations in tablet form.



①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Patentschrift
⑩ DE 195 22 899 C 1

⑤① Int. Cl.⁶:
A 61 K 9/20
B 01 J 2/12
A 61 J 3/02
A 61 K 31/55

②① Aktenzeichen: 195 22 899.5-41
②② Anmeldetag: 23. 6. 95
④③ Offenlegungstag: —
④⑤ Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 19. 12. 96

DE 195 22 899 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑦③ Patentinhaber:
Hexal Pharmaforschung GmbH, 83607 Holzkirchen,
DE

⑦④ Vertreter:
Patentanwälte Dr. Boeters, Bauer, Dr. Meyer, 81541
München

⑦② Erfinder:
Knidlberger, Astrid, 83607 Holzkirchen, DE

⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:
WO 95 09 615
WO 93 24 110

⑤④ Verfahren zum kontinuierlichen Ersintern eines Granulats

⑤⑦ Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum kontinuierlichen
Ersintern eines Granulats für die Herstellung von Preßlingen,
insbesondere tablettierte Arzneimittelzubereitungen.

DE 195 22 899 C 1

Beschreibung

EP-B-0 043 254 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von Arzneimittelzubereitungen mit verzögerter Wirkstoffabgabe, das auf einem selektiven Aufschmelzprozeß mindestens zweier lipider oder lipoider Komponenten beruht, die eine retardierende Wirkung für mit diesen Komponenten vermischte Arzneimittelwirkstoffe haben. Bei diesem bekannten Verfahren wird

- a) der Wirkstoff fein verteilt,
- b) der fein verteilte Wirkstoff sowohl mit einer fein verteilten hochschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente als auch mit einer fein verteilten niedrigschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente vermischt, wobei das Gewichtsverhältnis der beiden lipiden oder lipoiden Komponenten im Bereich von 1 : 5 bis 5 : 1 liegt,
- c) das resultierende Gemisch aus Wirkstoff und lipiden oder lipoiden Komponenten auf eine Temperatur gebracht, die oberhalb des Schmelzpunkts der niedrigschmelzenden Komponente, jedoch unterhalb des Schmelzpunkts der hochschmelzenden Komponente liegt, wobei der Wirkstoff und die hochschmelzende lipide oder lipoide Komponente gleichmäßig in der vollständig geschmolzenen niedrigschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente dispergiert werden,
- d) das resultierende Gemisch nach dem Aufschmelzen der niedrigschmelzenden Komponente unter deren Schmelzpunkt abgekühlt und
- e) das resultierende Gemisch während des Abkühlens oder danach granuliert.

WO-A-93/24110 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung retardierter Arzneimittelzubereitungen, bei dem man die einzelnen Komponenten

- i) mit Hilfe eines Extruders als teilaufgeschmolzenes Produkt durch eine Düsenplatte extrudiert,
- ii) das Extrudat in Form von Strängen abkühlt,
- iii) einem Granulator zuführt und
- iv) das fertige Granulat einer Tablettierung unterwirft.

Wenn man jedoch nach der EP-B-0 043 254 die niedrigschmelzende lipide oder lipoide Komponente vollständig schmilzt, so können sich Modifikationen dieser Komponenten bzw. Fettmodifikationen bilden, die sich später beim Lagern von Tabletten, die unter Verwendung des bekannten Granulats hergestellt worden sind, derart rückwandeln können, daß die Wirkstofffreisetzung beeinflußt wird. Bei dem aus WO-A-93/24110 bekannten Verfahren kann es wiederum zu Schereffekten kommen, die zum Materialabrieb im Extruderrohr oder an der Düsenplatte und damit zu einem unerwünschten Metalleintrag in das Extrudat führen können.

WO-A-95/09 615 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung eines Medikaments bzw. von Agglomeraten oder Pellets, bei dem man

- ein gepulvertes Medikament in einen Schneckenextruder gibt,
- das aufgegebene Pulver mit Hilfe der Schnecke bzw. der Schnecken in Richtung auf die offene Extruderstirn fördert und
- die anfallenden Agglomerate bzw. Pellets klassiert. Der mit WO-A-93/24 110 angesprochene Vorteil, ein teilaufgeschmolzenes Produkt vorzusehen, wird hier nicht geboten.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, den geschilderten Stand der Technik zu verbessern.

Dazu wird erfindungsgemäß ein Verfahren zum kontinuierlichen Ersintern eines pharmazeutischen Granulats für die Herstellung von Tablettenpreßlingen, insbesondere von Arzneimittelzubereitungen in Form von Tabletten, vorgesehen, bei dem man Wirkstoffe mit in der Galenik üblichen Hilfs- und Trägerstoffen und als eine der Komponenten eine lipide oder lipoide Komponente verwendet

- a) die einzelnen Komponenten zu einem Pulver mischt,
- b) das anfallende Pulver in trockenem Zustand in einen Extruder gibt,
- c) das aufgegebene Pulver mit Hilfe einer Förderschnecke in Richtung auf die offene Extruderstirn bzw. den Auswurf fördert,
- d) wobei man den Extruder und/oder die Schnecke erwärmt und eine oder einige der Komponenten anteigt oder erweicht (jedenfalls keine der Komponenten schmilzt) und Partikel des Pulvergemischs zu einem Granulat verkleben oder versintern läßt,
- e) das anfallende ersinterte Granulat gegebenenfalls siebt und
- f) in an sich bekannter Weise tablettiert.

Das beanspruchte Verfahren arbeitet also drucklos, da eine Düse fehlt. Dadurch wird das Auftreten von Scherkräften, wie beim bekannten Extrudieren, weitgehend vermieden, so daß es praktisch zu keinem Abrieb des Extruderrohres oder an einer beim Stand der Technik vorgesehenen Düse und damit zu keinem Metalleintrag kommt. Da nicht eine einzige der eingesetzten Komponenten geschmolzen wird und da auch kein Strang extrudiert wird, fällt das aus dem Extruder austretende Material beim erfindungsgemäßen Verfahren als Granulat an, so daß es nicht einer gesonderten Granulierstufe unterworfen werden muß. Statt dessen kann das aus dem Extruder austretende Material erforderlichenfalls gesiebt werden, wobei der Siebrückstand der Tablettierung zugeführt wird, während das durchgesiebte Material erneut in das erfindungsgemäße Verfahren eingespeist

werden kann.

Als eine der Komponenten für das Pulver, das in den Extruder gegeben wird, kann man eine lipide oder lipoide Komponente verwenden.

Bei erfindungsgemäßen Verfahren kann man von Komponenten ausgehen, die einen Wirkstoff umfassen, der eine Wasserlöslichkeit $> 0,5\%$ aufweist. Beispiele für Wirkstoffe sind Diltiazem, Sotalol, Diclofenac oder eines ihrer Derivate, wie Diltiazem.HCl, Sotalol.HCl oder Diclofenac-Natrium. 5

Beim erfindungsgemäßen Verfahren kann man den Extruder und/oder die Schnecke zonenweise erwärmen, wobei (in Förderrichtung) drei oder mehr Zonen aufeinanderfolgen, von denen die mittlere Zone (n) eine höhere Temperatur als die flankierenden Zonen aufweist (aufweisen).

Erfindungsgemäß kann man eine Schnecke verwenden, bei der (in Förderrichtung) auf eine Zone mit vorgegebener Windungsbreite und Windungssteigung eine Zone mit größerer Windungsbreite und/oder flacherer Windungssteigung folgt. Dabei lassen sich die Zonen unterschiedlicher Windungsbreite und/oder Windungssteigung beispielsweise mit Hilfe von miteinander verbundenen Einzelelementen der Schnecke vorsehen. 10

Erfindungsgemäß kann man als Schnecke auch zwei zueinander parallel angeordnete kämmende Schneckenkörper im Gleichlauf oder Gegenlauf vorsehen. 15

Nachstehend wird die Erfindung durch Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

(Diltiazem 90 mg Retardtablette) 20

Die Komponenten der inneren Phase wurden erforderlichenfalls gesiebt, eingewogen und gemischt. Für die Komponenten der Außenphase verfuhr man analog. Dabei wurden folgende Rezepturen gewählt.

Innere Phase	Diltiazem.HCl	90,00	25
	Cutina HR	100,00	
	Lactose	30,00	
	Polyvidon	20,00	
	PEG	20,00	
Außenphase	mikrokristalline Cellulose	62,00	35
	Na-carboxymethylstärke	1,70	
	hochdisperses Siliciumdioxid	3,30	
	Magnesiumstearat	3,00	
Summe :		330,00	40

Die Mischung der Innenphase wurde in den Vorratsbehälter eines Extruders eingebracht. Der Extruder wurde ohne Lochscheibe betrieben, so daß sich im Extrusionszylinder kein Druck aufbaute. Bei dem verwendeten Extruder folgten in Förderrichtung vier Temperaturzonen folgendermaßen aufeinander: 45

Zone 1	Zone 2	Zone 3	Zone 4	50
$42 \pm 5^\circ\text{C}$	$68 \pm 5^\circ\text{C}$	$72 \pm 5^\circ\text{C}$	$57 \pm 5^\circ\text{C}$	

Die einzelnen Zonen wurden auf die angegebenen Temperaturen aufgeheizt, wobei man die Mischung für die innere Phase durch den Extruder gab, nachdem die angegebenen Temperaturen erreicht worden waren. Am Austrag fiel ein Granulat an, das sich sieben ließ, und das mit der Mischung für die Außenphase gemischt wurde. Diese Mischung wurde zu Tabletten verpreßt. 55

Beispiel 2

(Diltiazem 120 mg Retardtablette) 60

Man ging wie in Beispiel 1 vor, wobei man jedoch für die innere Phase und die Außenphase folgende Rezepturen und für die vier aufeinanderfolgenden Temperaturzonen folgende Temperaturen vorsah. 65

DE 195 22 899 C1

5	Innere Phase	Diltiazem.HCl	120,00
		Cutina HR	46,00
		Lactose	208,00
		Stearinsäure	70,00
	Außenphase	Hydroxyethylcellulose	3,20
10		Magnesiumstearat	1,50
	Summe:		448,70

15	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Zone 4
	44 ± 5°C	69 ± 5°C	70 ± 5°C	52 ± 5°C

20 Beispiel 3 (Sotalol 240 mg Retardtablette)

25 Man folgte Beispiel 1, wobei allerdings eine 2-Schichttablette mit folgenden Rezepturen hergestellt und folgende Temperaturen für die aufeinanderfolgenden Temperaturzonen vorgesehen wurden.

30	Initialschicht	Sotalol.HCl	40,0
		Lactose	30,0
		Maisstärke	30,0
		Hydroxypropylcellulose	3,0
35		Blaulack	0,12
		Gereinigtes Wasser q.s.	
		Na-carboxymethylstärke	15,0
40		Lactose	35,0
		hochdisperses Siliciumdioxid	1,0
		Magnesiumstearat	2,0
45	Summe:		156,12
	Retardschicht		
	Innere Phase	Sotalol.HCl	200,0
50		Lactose	100,0
		Cutina HR	140,0
	Außenphase	Magnesiumstearat	4,0
55	Summe		444,0

60	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Zone 4
	50 ± 5°C	71 ± 5°C	69 ± 5°C	49 ± 5°C

65 Beispiel 4 (Diclofenac 100 mg Retardtablette)

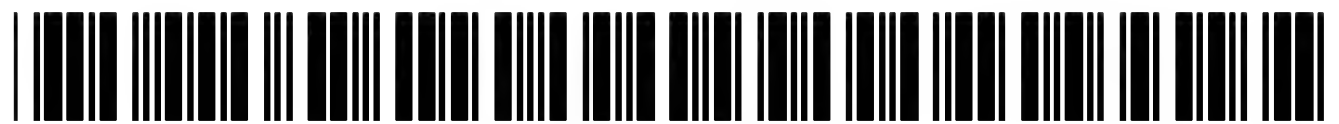
Man folgte Beispiel 1, wobei man jedoch für die innere Phase und die Außenphase folgende Rezepturen und für die vier aufeinanderfolgenden Temperaturzonen folgende Temperaturen vorsah.

Innere Phase	Diclofenac-Natrium	100,00	
	Saccharose	105,00	
	1-Hexadecanol	55,20	5
Außenphase	hochdisperses Siliciumdioxid	0,52	
	Magnesiumstearat	1,30	
	Poly-(1-vinyl-2-pyrrolidon)	1,28	10
Zone 1	Zone 2	Zone 3	Zone 4
50 ± 5°C	64 ± 5°C	63 ± 5°C	48 ± 5°C

Patentansprüche

1. Verfahren zum kontinuierlichen Ersintern eines pharmazeutischen Granulats für die Herstellung von Tablettenpreßlingen, bei dem man Wirkstoffe mit in der Galenik üblichen Hilfs- und Trägerstoffen und als eine der Komponenten eine lipide oder lipoide Komponente verwendet und
 - a) die einzelnen Komponenten zu einem Pulver mischt,
 - b) das anfallende Pulver in trockenem Zustand in einen Extruder gibt,
 - c) das aufgegebene Pulver mit Hilfe einer Förderschnecke in Richtung auf die offene Extruderstirn fördert,
 - d) wobei man den Extruder und/oder die Schnecke erwärmt und eine oder einige der Komponenten des Pulvergemischs anteigt oder erweicht und Partikel des Pulvergemischs zu einem Granulat verklebt,
 - e) das anfallende Granulat gegebenenfalls siebt und
 - f) in an sich bekannter Weise tablettiert.
2. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man von Komponenten ausgeht, die einen Wirkstoff umfassen, der eine Wasserlöslichkeit > 0,5% aufweist.
3. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man als Wirkstoff Diltiazem, Sotalol, Diclofenac oder ein Derivat dieser Wirkstoffe einsetzt.
4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man den Extruder und/oder die Schnecke zonenweise erwärmt, wobei (in Förderrichtung) drei oder mehr Zonen aufeinander folgen, von denen die mittlere Zone (n) eine höhere Temperatur als die flankierenden Zonen aufweist (aufweisen).
5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Schnecke verwendet, bei der (in Förderrichtung) auf eine Zone mit vorgegebener Windungsbreite und Windungssteigung eine Zone mit größerer Windungsbreite und/oder flacherer Windungssteigung folgt.
6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man die Zonen unterschiedlicher Windungsbreite und/oder Windungssteigung mit Hilfe von miteinander verbundenen Einzelementen der Schnecke vorsieht.
7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man als Schnecke zwei parallel zueinander angeordnete kämmende Schneckenkörper im Gleichlauf ohne Gegenlauf vorsieht.

- Leerseite -



US005968925A

United States Patent [19]
Knidlberger

[11] **Patent Number:** **5,968,925**
[45] **Date of Patent:** **Oct. 19, 1999**

[54] **PROCESS FOR CONTINUOUS SINTERING OF GRANULES**

[58] **Field of Search** 424/400, 451,
424/464; 514/567, 211

[75] **Inventor:** **Astrid Knidlberger**, Holzkirchen,
Germany

[56] **References Cited**

[73] **Assignee:** **Boeters & Bauer**, Germany

U.S. PATENT DOCUMENTS

[21] **Appl. No.:** **08/983,598**

4,483,847 11/1984 Augart .

[22] **PCT Filed:** **May 21, 1996**

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

[86] **PCT No.:** **PCT/EP96/02177**

WO 93/24110 12/1993 WIPO .

§ 371 Date: **Dec. 23, 1997**

WO 95/09044 4/1995 WIPO .

§ 102(e) Date: **Dec. 23, 1997**

PCT/EP96/

02177 11/1996 WIPO .

[87] **PCT Pub. No.:** **WO97/00673**

Primary Examiner—Keith D. MacMillan

PCT Pub. Date: **Jan. 9, 1997**

Attorney, Agent, or Firm—Brooks & Kushman P.C.

[30] **Foreign Application Priority Data**

Jun. 23, 1995 [DE] Germany 195 22 899

[57] **ABSTRACT**

[51] **Int. Cl.⁶** **A61K 31/55**

The invention relates to a process for continuous sintering of granules for the preparation of pellets, in particular medicament formulations in tablet form.

[52] **U.S. Cl.** **514/211; 514/567; 424/400;**
424/451; 424/464

17 Claims, No Drawings

PROCESS FOR CONTINUOUS SINTERING OF GRANULES

This application is a 371 of PCT/EP96/02177 filed May 21, 1996.

EP-B-0 043 254 describes a process for the preparation of medicament formulations with a delayed release of the active compounds which is based on a selective melting process on at least two lipid or lipoid components which have a retarding action for medicament active compounds mixed with these components. In these known processes,

- (a) the active compound is finely divided,
- (b) the finely divided active compound is mixed both with a finely divided high-melting lipid or lipoid component and with a finely divided low-melting lipid or lipoid component, the weight ratio of the two lipid or lipoid components being in the range from 1:5 to 5:1,
- (c) the resulting mixture of active compound and lipid or lipoid components is brought to a temperature which is above the melting point of the low-melting component but below the melting point of the high-melting component, the active compound and the high-melting lipid or lipoid component being dispersed uniformly in the completely molten low-melting lipid or lipoid component,
- (d) after melting of the low-melting component, the resulting mixture is cooled to below the melting point thereof and
- (e) the resulting mixture is granulated during cooling or thereafter.

WO-A-93/24110 describes a process for the preparation of sustained release medicament formulations in which the individual components

- (i) are extruded as partly molten product through a die plate with the aid of an extruder,
- (ii) the extrudate is cooled in the form of strands and
- (iii) fed to a granulator and
- (iv) the finished granules are subjected to tableting.

However, according to EP-B-0 043 254, if the low-melting lipid or lipoid component is melted completely, modifications of these components or fat modifications can form, which can convert back later during storage of tablets which have been prepared using the known granules, such that the release of the active compound is influenced. In the process known from WO-A-93/24110, shearing effects can in turn occur, which can lead to abrasion of material in the extruder tube or on the die plate and therefore to an undesirable introduction of metal into the extrudate.

The object of the present invention is to improve the prior art described.

For this purpose, according to the invention, a process is provided for continuous sintering of granules for the preparation of pellets, in particular medicament formulations in the form of tablets, in which

- (a) the individual components are mixed to form a powder,
- (b) the powder obtained is introduced in the dry state into an extruder,
- (c) the powder introduced is conveyed with the aid of a conveying screw in the direction of the open extruder front or the ejector,
- (d) the extruder and/or the screw being heated and one or some of the components being made into a paste or softening (at any rate none of the components melting)

and particles of the powder mixture sticking together or sintering to form granules,

- (e) if appropriate, the sintered granules obtained are sieved and

- (f) tableting is carried out in a manner known per se.

The process claimed thus operates under normal pressure, since a die is lacking. The occurrence of shearing forces, as in known extrusion, is largely avoided in this way, so that there is practically no abrasion of the extruder tube or on a die provided in the prior art, and therefore no introduction of metal occurs. Since no single one of the components employed is melted, and since also no strand is extruded, the material emerging from the extruder in the process according to the invention is obtained as granules, so that it does not have to be subjected to a separate granulating stage. Instead, the material emerging from the extruder can be sieved, if necessary, the sieve residue being fed to tablet making, while the material which passes through the sieve can be fed into the process according to the invention again.

A lipid or lipoid component can be used as one of the components for the powder introduced into the extruder.

Components which include an active compound which has a water-solubility of greater than 0.5% can be used as starting substances in the process according to the invention. Examples of active compounds are Diltiazem, Sotalol, Diclofenac or one of their derivatives, such as Diltiazem.HCl, Sotalol.HCl or Diclofenac sodium.

In the process according to the invention, the extruder and/or the screw can be heated in zones, three or more zones following one another (in the conveying direction), the middle zone(s) of which has (have) a higher temperature than the flanking zones.

According to the invention, a screw in which (in the conveying direction), a zone of given thread width and thread pitch is followed by a zone of greater thread width and/or flatter thread pitch. The zones of different thread width and/or thread pitch can be provided here, for example, with the aid of individual elements of the screw connected to one another.

According to the invention, two combing screw bodies arranged parallel to one another and running in the same direction or opposite directions can also be provided as the screw.

The invention is illustrated in more detail by examples below.

EXAMPLE 1

(Diltiazem 90 mg Sustained Release Tablet)

The components of the inner phase were sieved, if necessary, weighed and mixed. The procedure was analogous for the components of the outer phase. The following recipes were chosen here.

Inner phase	Diltiazem.HCl	90.00
	Cutina HR	100.00
	Lactose	30.00
	Polyvidone	20.00
	PEG	20.00
Outer phase	Microcrystalline cellulose	62.00
	Na carboxymethyl-starch	1.70
	Highly disperse silicon dioxide	3.30
	Magnesium stearate	3.00
Total:		330.00

The mixture of the inner phase was introduced into the reservoir tank of an extruder. The extruder was operated

3

without a breaker plate, so that no pressure built up in the extruder barrel. In the extruder used, four temperature zones followed one another in the conveying direction as follows:

Zone 1	Zone 2	Zone 3	Zone 4
42 ± 5° C.	68 ± 5° C.	72 ± 5° C.	57 ± 5° C.

The individual zones were heated up to the stated temperatures, the mixture for the inner phase being passed through the extruder after the stated temperatures had been reached. Granules which could be sieved and were mixed with the mixture for the outer phase were obtained at the discharge. This mixture was pressed to tablets.

EXAMPLE 2

(Diltiazem 120 mg Sustained Release Tablet)

The procedure was as in Example 1, but the following recipes were provided for the inner phase and the outer phase and the following temperatures were provided for the four successive temperature zones.

Inner phase	Diltiazem.HCl	120.00
	Cutina HR	46.00
	Lactose	208.00
	Stearic acid	70.00
Outer phase	Hydroxyethylcellulose	3.20
	Magnesium stearate	1.50
Total:		448.70

Zone 1	Zone 2	Zone 3	Zone 4
44 ± 5° C.	69 ± 5° C.	70 ± 5° C.	52 ± 5° C.

EXAMPLE 3

(Sotalol 240 mg Sustained Release Tablet)

Example 1 was followed, but a 2-layered tablet was prepared with the following recipes and the following temperatures were provided for the successive temperature zones.

Initial layer	Sotalol.HCl	40.00
	Lactose	30.00
	Maize starch	30.00
	Hydroxypropylcellulose	3.00
	Blue lacquer	0.12
	Purified water q.s.	15.0
	Na carboxymethyl-starch	
	Lactose	35.00
	Highly disperse silicon dioxide	1.0
	Magnesium stearate	2.0
Total:		156.12

Sustained release layer		
Inner phase	Sotalol.HCl	200.0
	Lactose	100.0
	Cutina HR	140.0
Outer phase	Magnesium stearate	4.0
Total		446.0

Zone 1	Zone 2	Zone 3	Zone 4
50 ± 5° C.	71 ± 5° C.	69 ± 5° C.	49 ± 5° C.

EXAMPLE 4

(Diclofenac 100 mg Sustained Release Tablet)

Example 1 was followed, but the following recipes were provided for the inner phase and the outer phase and the

4

following temperatures were provided for the four successive temperature zones.

Inner phase	Diclofenac sodium	100.00
	Sucrose	105.00
	1-Hexadecanol	55.20
Outer phase	Highly disperse silicon dioxide	0.52
	Magnesium stearate	1.30
	Poly-(1-vinyl-2-pyrrolidone)	1.28

Zone 1	Zone 2	Zone 3	Zone 4
50 ± 5° C.	64 ± 5° C.	63 ± 5° C.	48 ± 5° C.

I claim:

1. A process for continuous sintering of granules for the preparation of pellets, comprising:
(a) mixing the individual components to form a powder;
(b) introducing the powder obtained in step (a) in the dry state into an extruder;
(c) conveying said powder with the aid of a conveying screw in the direction of the open extruder front;
(d) heating one or both of the extruder or the screw, one or more of the components of the powder mixture softening or melting, thereby sintering particles of the powder mixture together to form granules; and
(e) optionally sieving said granules.
2. A process according to claim 1, wherein a lipid or lipoid component is used as one of the components for the powder.
3. A process according to claim 1, wherein a pharmaceutically active component having a water-solubility of >0.5% is used as a starting substance.
4. A process according to claim 2, wherein a pharmaceutically active component having a water-solubility of >0.5% is used as a starting substance.
5. A process according to claim 1, wherein Diltiazem, Sotalol, Diclofenac or a derivative thereof is employed as a portion of said powder.
6. A process according to claim 2, wherein Diltiazem, Sotalol, Diclofenac or a derivative thereof is employed as a portion of said powder.
7. A process according to claim 1, wherein one or both of said extruder or said screw is heated in zones, three or more zones following one another in the conveying direction, the middle zone(s) of which has (have) a higher temperature than the flanking zones.
8. A process according to claim 2, wherein one or both of said extruder or said screw is heated in zones, three or more zones following one another in the conveying direction, the middle zone(s) of which has (have) a higher temperature than the flanking zones.
9. A process according to claim 3, wherein one or both of said extruder or said screw is heated in zones, three or more zones following one another in the conveying direction, the middle zone(s) of which has (have) a higher temperature than the flanking zones.
10. A process according to claim 5, wherein one or both of said extruder or said screw is heated in zones, three or more zones following one another in the conveying direction, the middle zone(s) of which has (have) a higher temperature than the flanking zones.
11. A process according to claim 1, wherein a screw in which, in the conveying direction, a zone of given thread width and thread pitch is followed by a zone having one or

5

both of a higher thread width or flatter thread pitch is employed as said screw.

12. A process according to claim **2**, wherein a screw in which, in the conveying direction, a zone of given thread width and thread pitch is followed by a zone having one or both of a higher thread width or flatter thread pitch is employed as said screw.

13. A process according to claim **3**, wherein a screw in which, in the conveying direction, a zone of given thread width and thread pitch is followed by a zone having one or both of a higher thread width or flatter thread pitch is employed as said screw.

14. A process according to claim **5**, wherein a screw in which, in the conveying direction, a zone of given thread

6

width and thread pitch is followed by a zone having one or both of a higher thread width or flatter thread pitch is employed as said screw.

15. A process according to claim **14**, wherein the zones of different thread width or thread pitch are provided with the aid of individual elements of the screw connected to one another.

16. The process of claim **1** wherein said extruder contains two corotating or counterrotating parallel screws.

17. A process for preparing a pharmaceutical tablet comprising preparing a sintered granulate by the process of claim **1** and compressing said granulate to form a tablet.

* * * * *